

Corifol·litropina alfa (Elonva®) per a l'estimulació ovàrica controlada en tècniques de reproducció humana assistida

CT19/2011



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologies sanitàries, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Sunyer B, Almazán C, Paladio N. Corifol·litropina alfa (Elonva®) per a l'estimulació ovàrica controlada en tècniques de reproducció humana assistida. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, juliol 2011, Barcelona
Correcció: Rosa Farré (AIAQS)
Disseny: Isabel Parada (AIAQS)
Dipòsit legal: B. 34096-2011

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se'n citi explícitament l'autoria i procedència.

Corifol·litropina alfa (Elonva®) per a l'estimulació ovàrica controlada en tècniques de reproducció humana assistida

Berta Sunyer
Cari Almazán
Núria Paladio

AGRAÏMENTS

Les autores agraeixen els comentaris i suggeriments realitzats a una versió prèvia d'aquest document als revisors externs Dr. Francesc Fàbregues i Dr. Josep Ballescà, especialistes en ginecologia i obstetrícia de l'Hospital Clínic de Barcelona. El contingut final de l'informe és, però, responsabilitat de les autores de l'Agència.

ÍNDEX

Resum.....	6
Resumen.....	8
English summary.....	10
Justificació.....	12
Introducció.....	13
Objectius	15
Metodologia.....	15
Resultats	16
Discussió.....	23
Conclusions.....	25
Annex 1. La tecnologia	26
Annex 2. Metodologia.....	38
Abreviacions.....	41
Bibliografia	42

Antecedents

La corifol·litropina alfa va rebre autorització de comercialització per l'Agència Europea del Medicament al gener del 2010 i està indicada per a l'estimulació ovàrica controlada en combinació amb un antagonista de l'hormona alliberadora de gonadotropina (GnRH) per al desenvolupament de múltiples fol·licles en dones que participen en un programa de tècniques de reproducció humana assistida.

Un dels potencials avantatges d'aquest nou medicament és la menor complexitat i durada en el tractament ja que només amb una sola injecció se substitueixen set injeccions de l'hormona fol·liculoestimulant (FSHr), i així es facilita el compliment del tractament a la pacient i disminueix l'angoixa que pot representar la pauta de tractament diària (injeccions).

Objectius

Analitzar l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de la corifol·litropina alfa per a l'estimulació ovàrica controlada en combinació amb antagonistes de la GnRH per al desenvolupament de múltiples fol·licles en dones que participen en programes de tècniques de reproducció humana assistida.

Metodologia

Revisió sistemàtica de l'evidència científica disponible fins al maig de 2011. La validesa interna i el grau de recomanació dels estudis inclosos han estat avaluats per un revisor que ha utilitzat els criteris de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). S'ha realitzat una síntesi qualitativa de l'evidència científica.

Resultats

Les dades principals d'eficàcia provenen de dos assaigs clínics (estudis ENGAGE i ENSURE) de fase III aleatoritzats, comparatius, multicèntrics i amb cegament doble.

A l'estudi ENGAGE es va demostrar la no inferioritat de la corifol·litropina alfa enfront de l'FSHr quant a percentatge d'embaràs en curs i l'equivalència quant al nombre d'òcits recuperats en dones >60 kg i ≤90 kg de pes (dosis corifol·litropina alfa 150 µg). D'altra banda, a l'estudi ENSURE, en dones <60 kg de pes, es va demostrar l'equivalència de la corifol·litropina alfa amb FSHr quant al nombre d'òcits recuperats, però no en relació amb el percentatge d'embaràs en curs (dosis corifol·litropina alfa 100 µg).

La corifol·litropina alfa va presentar un perfil de seguretat acceptable. La incidència d'efectes adversos va ser comparable a tots dos tractaments. No obstant això, no queda exclòs que la corifol·litropina alfa no estigui relacionada amb un risc més elevat de patir la síndrome d'hiperestimulació ovàrica.

No es disposa de dades de cost-efectivitat de l'administració del corifol·litropina alfa.

Conclusions

Els resultats dels assaigs clínics no demostren avantatges substancials de la corifol·litropina alfa respecte al tractament de referència. Tot i la comoditat i adherència al tractament que suposa l'ús de la corifol·litropina alfa, des de la perspectiva de la cartera de serveis pública, la incertesa quant a seguretat i el seu cost superior limiten els potencials avantatges per plantejar-ne la utilització en substitució de l'FSHr durant els set primers dies d'hiperestimulació ovàrica controlada.

RESUMEN

Título

Corifolitropina alfa (Elonva®) para la estimulación ovárica controlada en técnicas de reproducción humana asistida.

Antecedentes

La corifolitropina alfa recibió autorización de comercialización por la Agencia Europea del Medicamento en enero de 2010 y está indicada para la estimulación ovárica controlada en combinación con un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para el desarrollo de múltiples folículos en mujeres que participan en un programa de técnicas de reproducción humana asistida.

Una de las potenciales ventajas de este nuevo medicamento es la menor complejidad y duración del tratamiento ya que sólo con una única inyección se sustituyen siete inyecciones de la hormona foliculoestimulante (FSHr), y así se facilita el cumplimiento del tratamiento en la paciente y disminuye la ansiedad que puede representar la pauta de tratamiento diaria (inyecciones).

Objetivos

Analizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia, seguridad y eficiencia de la corifolitropina alfa para la estimulación ovárica controlada en combinación con antagonistas de la GnRH para el desarrollo de múltiples folículos en mujeres que participan en programas de técnicas de reproducción humana asistida.

Metodología

Revisión sistemática de la evidencia científica disponible hasta mayo de 2011. La validez interna y el grado de recomendación de los estudios incluidos han sido evaluados por un revisor que ha utilizado los criterios de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Se ha realizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica.

Resultados

Los datos principales de eficacia provienen de dos ensayos clínicos (estudios ENGAGE y ENSURE) de fase III aleatorizados, controlados, multicéntricos y a doble ciego.

En el estudio ENGAGE se demostró la no inferioridad de la corifolitropina alfa respecto a la FSHr en cuanto a porcentaje de embarazo en curso y la equivalencia en cuanto al número de ovocitos recuperados en mujeres >60 kg y ≤90 kg de peso (dosis corifolitropina alfa 150 µg). Por otra parte, en el estudio ENSURE, en mujeres <60 kg de peso, se demostró la equivalencia de la corifolitropina alfa con FSHr en cuanto al número de ovocitos recuperados, pero no en relación con el porcentaje de embarazo en curso (dosis corifolitropina alfa 100 µg).

La corifolitropina alfa presentó un perfil de seguridad aceptable. La incidencia de efectos adversos fue comparable en ambos tratamientos. Sin embargo, no se ha excluido que la

corifolitropina alfa esté relacionada con un riesgo más elevado de padecer el síndrome de hiperestimulación ovárica.

No se dispone de datos de coste-efectividad de la administración del corifolitropina alfa.

Conclusiones

Los resultados de los ensayos clínicos no demuestran ventajas sustanciales de la corifolitropina alfa respecto al tratamiento de referencia. A pesar de la comodidad y adherencia al tratamiento que supone el uso de la corifolitropina alfa, desde la perspectiva de la cartera de servicios pública, la incertidumbre en cuanto a seguridad y el coste superior limitan las potenciales ventajas para plantear su utilización en sustitución de la FSHr durante los siete primeros días de hiperestimulación ovárica controlada.

ENGLISH SUMMARY

Title

Corifollitropin Alfa (Elonva®) for controlled ovarian stimulation in assisted human reproductive techniques.

Background

Corifollitropin alfa received marketing authorisation from the European Medicines Agency in January 2010 and it is indicated for controlled ovarian stimulation, together with a gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonist for the development of multiple follicles in women who participate in assisted human reproductive technique programmes.

One of the potential advantages of this new medication is the reduced complexity and duration of the treatment as seven injections of the follicle stimulating hormone (FSHr) are replaced with just one single injection. This makes it easier for patients to adhere to the treatment, reducing the anxiety that the daily treatment pattern (injections) may represent.

Objectives

To analyse the available scientific evidence on the efficacy, safety and efficiency of corifollitropin alfa for controlled ovarian stimulation, used together with GnRH antagonists for the development of multiple follicles in women who participate in assisted human reproduction technique programmes.

Methodology

Systematic review of the available scientific evidence until May 2011. The internal validity and degree of recommendation of the studies included have been appraised by a review, using the criteria of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A qualitative synthesis has been carried out of the scientific evidence.

Result

The main data on efficacy come from two phase III multicentre, randomised, double blind controlled clinical trials (ENGAGE and ENSURE studies).

The ENGAGE study showed the non-inferiority of corifollitropin alfa with respect to the FSHr, regarding ongoing pregnancy percentage and the equivalence regarding the number of oocytes recovered in women >60 kg and ≤ 90 kg in weight (corifollitropin alfa dose of 150 µg). On the other hand, the ENSURE study, performed on women < 60 kg in weight, showed the equivalence of corifollitropin alfa with FSHr regarding the number of recovered oocytes, but not in connection with the ongoing pregnancy percentage (corifollitropin alfa dose of 100 µg).

The corifollitropin alfa presented an acceptable safety profile. The incidence of adverse effects was comparable in both treatments. However, it has not been excluded that corifollitropin alfa is related to a higher risk of suffering from ovarian hyperstimulation syndrome.

There are no cost-effectiveness data about the administration of corifollitropin alfa.

Conclusions

The results of the clinical trials do not show substantial advantages of corifollitropin alfa with respect to the treatment of reference. Despite the convenience and adherence to the treatment represented by the use of corifollitropin alfa, from the viewpoint of the public sector portfolio, the uncertainty regarding safety as well as the higher cost limit the potential advantages posed by its use as a substitute for FSHr during the first seven days of controlled ovarian hyperstimulation.

JUSTIFICACIÓ

A petició de la Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries (GAFiPC) de l'Àrea Sanitària del Servei Català de la Salut-CatSalut, s'ha realitzat una avaluació de l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de la corifol·litropina alfa per al tractament de l'estimulació ovàrica controlada en dones que participen en programes de tècniques de reproducció humana assistida per tal de definir la indicació i el lloc que ocupa en la terapèutica.

INTRODUCCIÓ

L'ús de les tècniques de reproducció humana assistida (RHA) per al tractament d'infertilitat és cada vegada més freqüent a la nostra societat. Les darreres dades del registre de la societat europea d'RHA (European Society of Human Reproduction and Embriology, ESHRE) indiquen que es realitzen 850 cicles d'RHA per cada milió d'habitants. A Europa, l'any 2006, varen ser possibles gairebé 90.000 naixements mitjançant aquestes tècniques. A Catalunya, l'any 2008, els nascuts per mitjà d'aquestes tècniques van ser més de 5.000¹.

La **hiperestimulació ovàrica controlada** (HOC) consisteix en l'administració de diferents fàrmacs per estimular l'ovari amb l'objectiu de produir un desenvolupament fol·licular múltiple i augmentar les possibilitats d'obtenció d'òcits, la seva fecundació, implantació i embaràs en les dones tractades amb tècniques d'RHA.

Actualment, el tractament farmacològic d'HOC per tècniques d'RHA, com la fecundació in vitro (FIV), consisteix en diverses fases en què s'administren anàlegs de l'hormona alliberadora de gonadotrofina (GnRH), gonadotropines i progesterones.

Les fases de l'HOC són:

1. Fase de supressió hipofisària: s'administren anàlegs de la GnRH (agonistes i antagonistes de la GnRH) que bloquegen les secrecions endògenes de l'hormona luteïnitzant (LH) i l'hormona fol·liculoestimulant (FSH).

L'administració prolongada d'agonistes de la GnRH causa un bloqueig reversible de la funció pituïtària després d'una fase inicial d'estimulació (l'anomenat efecte *flare-up*). El mecanisme d'acció és la reducció del nombre de receptors de GnRH en la membrana cel·lular i la insensibilització de les cèl·lules gonadotropines pituïtàries amb la consegüent supressió d'aquells efectes postreceptors com els nivells circulants d'LH, FSH i, consegüentment, dels esteroides sexuals².

D'altra banda, els antagonistes de la GnRH bloquegen de forma immediata, competitiva i dosiddependent els receptors de membrana de la GnRH en la hipòfisi i la fase estimuladora inicial dels agonistes (efecte *flare-up*) no es produeix. Això permet que els antagonistes s'administrin després d'haver iniciat l'estimulació ovàrica i, per tant, poden reduir considerablement la durada del cicle de tractament d'HOC.

2. Fase d'estimulació: es pretén obtenir el creixement de diversos fol·licles mitjançant l'administració de gonadotropines.

Dintre de les gonadotropines disponibles per a l'ús en tècniques d'RHA, l'hormona gonadotropina humana (hMG) va ser-ne el primer preparat comercialitzat. Cada vial conté quantitats iguals (1:1) d'FSH i LH, i el seu ús està condicionat per la preocupació que genera la seva activitat LH i el seu contingut en proteïnes urinàries que poden derivar en reaccions al·lèrgiques i d'hipersensibilitat.

Posteriorment, amb l'objectiu de purificar i millorar la seguretat i eficàcia de l'hMG es van obtenir extractes d'FSH lliures d'LH: urofol·litropines o FSH purificada (FSHu). Més endavant es van introduir les FSH altament purificades (FSH-HP), que contenen encara menys d'un 5% de proteïnes urinàries. El seu principal avantatge consisteix en el fet que pot ser administrada per via subcutània a més de per via intramuscular (via exclusiva dels altres preparats).

El desenvolupament de la tecnologia recombinant d'ADN ha permès produir les FSH i LH recombinant (FSH-r i LH-r) que són preparats de gran puresa, i estan lliures de tot contaminant proteínic. Les característiques bioquímiques i farmacocinètiques de l'FSH-r són molt similars a les de les formes urinàries però, a més, presenta l'avantatge de l'absència completa d'activitat LH i que pot ser administrada per via subcutània. Per a l'FSH-r hi ha dues formes comercialitzades: la fol·litropina alfa i la fol·litropina beta, mentre que per a l'LH-r existeix la lutropina alfa.

3. Fase de la maduració final dels oòcits: mitjançant l'hormona gonadotropina coriònica humana (hCG) la qual té una activitat biològica semblant a l'LH, i es subministra com a substitut del pic de l'LH per la seva capacitat d'induir la maduració dels oòcits². Generalment, es realitza la recuperació d'oòcits a les 36 h de la seva administració.

4. Fase final de suport luteal: en què es realitza la transferència d'embrions generats mitjançant FIV. Quan es produeix l'ovulació, el fol·licle es transforma en cos luti. La progesterona és la principal hormona que produeix el cos luti i afavoreix la implantació de l'embrió. L'hCG també estimula la funció del cos luti.

Corifol·litropina alfa (Elonva®)

La corifol·litropina alfa, Elonva® (N.V. Organon), és una glicoproteïna recombinant que pertany al grup de les hormones gonadotrofines. La corifol·litropina alfa és produïda en cèl·lules de hàmsster xinès i consisteix en l'enllaç no covalent de dues subunitats (alfa i beta) que corresponen a la d'FSH humana unides a un pèptid C-terminal corresponent a la subunitat beta de l'hCG que li proporciona una vida mitjana dues vegades més que l'hormona FSH recombinant.

La corifol·litropina alfa està indicada per a l'estimulació ovàrica controlada en combinació amb un antagonista de la GnRH per al desenvolupament de múltiples fol·licles en dones que participen en un programa de tècniques d'RHA. La dosi recomanada és una única dosi de corifol·litropina de 100 µg (via s.c.) en dones ≤60 kg de pes corporal o de 150 µg en dones ≥60 kg de pes corporal. Va rebre autorització de comercialització per l'Agència Europea del Medicament (EMA) al gener del 2010.

Un dels avantatges potencials d'aquest nou medicament és la menor complexitat i durada en el tractament, ja que només amb una sola injecció, es substitueixen set injeccions d'FSHr, i es facilita així el compliment del tractament a la pacient i disminueix l'angoixa que pot comportar. Tanmateix, la seva administració és més fàcil i precisa, ja que es presenta precarregada.

Per a més informació sobre la corifol·litropina alfa consulteu la fitxa tècnica³ en l'Annex 1.

OBJECTIUS

Analitzar l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de la corifol·litropina alfa per a l'estimulació ovàrica controlada en combinació amb antagonistes de la GnRH per al desenvolupament de múltiples fol·licles en dones que participen en programes de tècniques d'RHA.

METODOLOGIA

Revisió sistemàtica de l'evidència científica. La descripció detallada de la metodologia aplicada en l'elaboració d'aquest document es pot consultar en l'Annex 2.

RESULTATS

Resum de l'evidència científica

Estudis inclosos

S'han identificat dos assaigs clínics de fase III, estudi ENGAGE (38819)⁴ i ENSURE (107012)⁵, que avaluen l'eficàcia i seguretat de la corifol·litropina alfa en dones que participen en programes de tècniques d'RHA (tècniques de FIV).

Característiques principals dels estudis

Les característiques principals de l'estudi es descriuen a la Taula 1.

Taula 1. Característiques principals dels estudis pivotals de la corifol·litropina alfa

Estudi	Disseny	Variable principal	Població	Intervenció (n)	Grup control (n)
Estudi 38819: ENGAGE⁴	Fase III Aleatoritzat Comparatiu Doble cegament Multicèntric	Embaràs en curs al menys 10 setmanes després de la transferència d'embrions i nombre d'òocits recuperats	Dones de parelles amb indicació per HOC i FIV o ICSI; ≥ 18 anys i ≤ 36 anys; pes corporal >60 kg i ≤ 90 kg i IMC ≥ 18 i ≤ 32 kg/m ² , cicle menstrual normal 24-35 dies	Dosi única: 150 µg corifol·litropina alfa (n=757)	200 UI FSHr (fol·litropina beta) (n=752)
Estudi 107012: ENSURE⁵	Fase III Aleatoritzat Comparatiu Doble cegament Multicèntric	Nombre d'òocits recuperats	Dones de parelles amb indicació per HOC i FIV o ICSI; ≥ 18 anys i ≤ 36 anys; pes corporal ≥ 18 kg i ≤ 60 kg i IMC ≥ 18 i ≤ 32 kg/m ² , cicle menstrual normal 24-35 dies	Dosi única: 100 µg corifol·litropina alfa (n=268)	150 UI FSHr (fol·litropina beta) (n=128)

FIV: fecundació in vitro; FSHr: hormona fol·liculoestimulant recombinant; HOC: hiperestimulació ovàrica controlada; ICSI: microinjecció intracitoplasmàtica d'espermatozous; IMC: índex de massa corporal

DISSENY

Els dos estudis pivotals de la corifol·litropina alfa (estudis ENGAGE i ENSURE) són assaigs clínics de fase III aleatoritzats, comparatius, multicèntrics i amb doble cegament realitzats en centres de FIV a Nord Amèrica, Europa i Àsia. Tots dos estudis van comparar una dosi única de corifol·litropina alfa (150 µg o 100 µg a l'estudi ENGAGE i ENSURE, respectivament) amb dosis repetides d'FSHr (200 UI o 150 UI a l'estudi ENGAGE i ENSURE, respectivament). L'estudi ENGAGE és un estudi de no-inferioritat que va incloure 1.509 pacients, mentre que l'estudi ENSURE és un estudi d'equivalència i va incloure 396 pacients.

POBLACIÓ

Ambdós estudis pivotals van incloure dones de parelles amb indicació per HOC i FIV o ICSI, ≥ 18 anys i ≤ 36 anys que havien signat el consentiment informat, amb un cicle menstrual normal de 24-35 dies de durada i amb disponibilitat d'esperma (l'ús d'esperma de donant i/o criopreservat estava permès). Addicionalment, a l'estudi ENGAGE es van incloure pacients amb un pes corporal de >60 kg i ≤ 90 kg i amb un IMC ≥ 18 i ≤ 32 kg/m² i a l'estudi ENSURE es van incloure dones amb un pes corporal ≤ 60 kg i ≥ 18 kg (IMC ≥ 18 i ≤ 32 kg/m²).

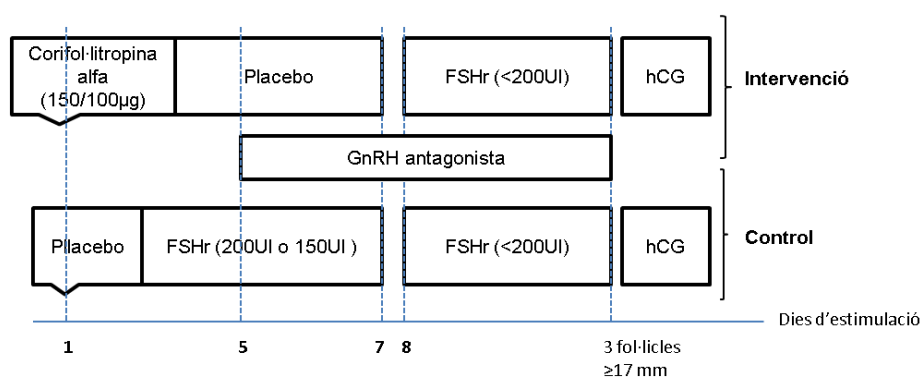
Es van excloure dones amb antecedents de cap resposta o baixa resposta ovàrica al tractament amb FSH o hMG, més de tres cicles de FIV sense èxit des de l'últim embaràs en curs establert, antecedents de la síndrome d'hiperestimulació ovàrica i amb antecedents d'ovari poliquístic. Es van excloure també dones amb més de 20 fol·licles antrals <11 mm (als dos ovaris combinats) mesurats durant la fase fol·licular primerenca.

INTERVENCIÓ

Les pacients van ser aleatoritzades a rebre corifol·litropina alfa o FSHr. El grup intervenció va rebre una dosi única de corifol·litropina alfa (150 µg o 100 µg a l'estudi ENGAGE i ENSURE, respectivament) al dia 1 d'estimulació (que correspon al 2on-3er dia del cicle menstrual) i durant els set dies següents van rebre placebo. El grup control va rebre una dosi diària durant set dies d'FSHr (200 UI o 150 UI a l'estudi ENGAGE i ENSURE, respectivament).

A partir del dia 8 d'estimulació, tots dos grups, si calia, van rebre dosis diàries d'FSHr (dosis ≤200 UI) fins l'administració de l'hCG. La fase final de maduració d'oòcits amb l'administració de l'hCG es va començar el mateix dia o un dia després de l'obtenció de 3 fol·licles de ≥17 mm. La durada màxima d'estimulació va ser de dinou dies. Tots dos grups també van ser tractats amb un antagonista de GnRH (Ganirelix) a partir del dia 5 d'estimulació fins al primer dia d'administració de l'hCG (vegeu Figura 1).

Figura 1. Tractament del grup intervenció i control als estudis pivotals ENGAGE i ENSURE



OBJECTIU I VARIABLES PRINCIPALS DELS ESTUDIS PIVOTALS

L'objectiu principal dels estudis va ser avaluar l'eficàcia i seguretat de la corifol·litropina alfa en dones sotmeses a HOC.

Les variables principals de l'estudi pivotal ENGAGE van ser l'embaràs en curs (avaluat a partir de les deu setmanes posteriors a la transferència d'embrions) i el nombre d'oòcits recuperats. La variable principal de l'estudi pivotal ENSURE va ser el nombre d'oòcits recuperats.

ANÀLISI ESTADÍSTICA

Les anàlisis d'eficàcia de tots dos estudis pivotals es van realitzar per intenció de tractar (ITT) i per protocol (PP). Els autors de l'estudi pivotal ENGAGE comenten que els resultats principals d'eficàcia es van analitzar per "cicle començat" incloent totes les pacients que van

iniciar tractament i aquelles que van discontinuar. Cal destacar que en aquest estudi es van discontinuar 3 pacients que van ser aleatoritzades però no van rebre tractament i, per tant, no estan incloses als resultats d'eficàcia i no es consideraria per ITT.

Les anàlisis de seguretat es van fer amb totes les pacients tractades.

CARACTERÍSTIQUES DE LES PACIENTS INCLOSES

Les característiques basals demogràfiques no van diferir entre grups als dos estudis pivotals. No es van observar diferències en les característiques basals com el tipus d'infertilitat i cicles FIV previs entre grups a cada estudi.

La mitjana d'edat de les pacients aleatoritzades a tots dos estudis va ser al voltant dels 31 anys. El pes i IMC va ser diferent entre els dos estudis: 68,6 kg (desviació estàndard: 7,4) i 24,8 (desviació estàndard: 2,7) a l'estudi ENGAGE i, 54,2kg (desviació estàndard: 4,2) i 20,5 (desviació estàndard: 1,5) a l'estudi ENSURE, respectivament. En total es van aleatoritzar més pacients sense cicle FIV previs a l'estudi ENGAGE (74,4%) comparat amb l'estudi ENSURE (56,9%). A l'estudi pivotal ENSURE es van aleatoritzar un percentatge elevat d'asiàtiques (44%), i a l'estudi ENGAGE la majoria eren dones d'origen caucàsiques (85,9%).

La causa d'infertilitat més freqüent a tots dos estudis va ser el factor masculí (48,9%), seguit del factor desconegut (27,4%) i el factor tubari (25,7%).

Qualitat metodològica dels estudis

Els dos estudis pivotals són assaigs clínics aleatoritzats de fase III, cegament doble i multicèntrics. L'estudi ENGAGE és un estudi de no inferioritat i l'estudi ENSURE és un estudi d'equivalència.

L'aleatorització va ser centralitzada (*Interactive Voice Response Telephone System*), es va realitzar per centre i va ser estratificada per edat (<32 i >32 anys). A l'estudi pivotal ENSURE també es van estratificar les pacients per tipus de procediment de fertilització (FIV o ICSI). L'emascarament utilitzat (cegament doble) es considera adequat a tots dos estudis.

Les anàlisis principals d'eficàcia es van realitzar per ITT. En l'estudi ENGAGE només es van analitzar les pacients aleatoritzades i tractades. Tres pacients van ser aleatoritzades però finalment no van rebre tractament i no s'inclouen en les anàlisis.

Es descriu el càlcul de la mostra per demostrar la no inferioritat i l'equivalència en els estudis ENGAGE i ENSURE, respectivament.

El seguiment es descriu correctament en tots dos estudis.

Les característiques basals de les pacients van ser comparables estadísticament en tots dos estudis.

Es considera que el risc de biaix en relació amb la variable principal d'estudi és baix amb un grau d'evidència SIGN 1⁺.

Eficàcia de la corifol·litropina alfa

Variables principals

A l'estudi pivotal ENGAGE es va demostrar la no inferioritat (per ITT i PP) de la corifol·litropina alfa comparada amb l'FSHr quant al percentatge d'embaràs en curs, vegeu Taula 1. Tanmateix, les anàlisis de subgrups van demostrar que no existien interaccions quant al tipus de tractament (IVF o ICSI) ni quant al nombre d'embrions transferits (un o dos). També es va demostrar l'equivalència de tots dos tractaments respecte al nombre d'òocits recuperats tant per ITT com PP (vegeu Taula 1).

A l'estudi ENSURE es va demostrar l'equivalència dels dos tractaments quant al nombre d'òocits recuperats (vegeu Taula 1).

Taula 1. Resultats de les variables principals dels estudis ENGAGE i ENSURE (per ITT i PP)

Tractament	150 µg Corifol·litropina alfa	200 UI FSHr	Diferència estimada [IC 95%]
ENGAGE			
ITT			
Embaràs en curs (%)	38,9%	38,1%	+0,9% [-3,9-5,7] No inferioritat establerta ^a
Nombre d'òocits recuperats (mitjana±SD)	13,7±8,2	12,5±6,7	+1,2 [0,5-1,9] Equivalència establerta ^b
PP			
Embaràs en curs (%)	39,4%	38,5%	+1,1% [-3,8-6,0] No inferioritat establerta ^a
Nombre d'òocits recuperats (mitjana±SD)	13,7±8,2	12,6±6,8	+1,2 [0,5-2,0] Equivalència establerta ^b
ENSURE			
ITT			
Nombre d'òocits recuperats (mitjana±SD)	13,3±7,3	10,6±5,9	+2,5 [1,2-3,9] Equivalència establerta ^b
PP			
Nombre d'òocits recuperats (mitjana±SD)	13,3±7,3	10,6±5,9	+2,5 [1,2-3,9] Equivalència establerta ^b

ITT: per intenció de tractar; PP: per protocol

a Exclou el marge predefinit de -8 de no inferioritat

b Entre dintre del marge d'equivalència predefinit -3; +5 òocits.

Variable secundària

A l'estudi ENSURE, es va mesurar el percentatge d'embaràs en curs com a variable secundària i es va observar el 25,4% d'embarassos en curs al grup tractat amb corifol·litropina alfa i el 34,4% al grup tractat amb FSHr (Taula 2).

Taula 2. Resultats de les variables secundàries de l'estudi ENSURE (per ITT i PP)

Tractament	150 µg corifol·litropina alfa	200 UI FSHr	Diferència estimada [95% IC]
ENSURE			
ITT			
Embaràs en curs (%)	25,4%	34,4%	-9,2% [(-18,9)-0,5]
PP			
Embaràs en curs (%)	25,4%	34,4%	-9,2% [-18,9-0,5]

Seguretat de la corifol·litropina alfa

El nombre de pacients que van experimentar almenys un esdeveniment advers (EA) va ser similar en els dos estudis pivotals. Concretament, en l'estudi ENGAGE el 63,7% i el 61,1% de les pacients tractades amb corifol·litropina alfa i FSHr, respectivament, van experimentar almenys un EA. En l'estudi ENSURE el 55,2% i el 53,3% de pacients tractades amb corifol·litropina alfa i FSHr, respectivament, van experimentar almenys un EA durant l'estudi.

Els EA més freqüents van ser dolor pelvià, molèsties pelvianes, mal de cap i nàusees. Els EA relacionats amb el tractament (EART) més freqüents van ser les molèsties pelvianes, la síndrome d'hiperestimulació ovàrica, mal de cap, dolor pelvià, nàusees i fatiga.

Els esdeveniments adversos greus (EAG) observats en més d'una pacient van ser la síndrome d'hiperestimulació ovàrica, embaràs ectòpic, torsió ovàrica, avortament, ruptura d'embaràs ectòpic i avortament espontani. Excepte la síndrome d'hiperestimulació ovàrica, la incidència d'EA i EAG va ser comparable entre grups.

Cap pacient no va discontinuar el tractament per EAG durant l'estudi ENSURE. D'altra banda, 16 pacients (2,1%) tractades amb corifol·litropina alfa i 3 pacients (0,4%) tractades amb FSHr van discontinuar el tractament per EAG durant l'estudi ENGAGE.

La incidència total de la síndrome d'hiperestimulació ovàrica va ser comparable en tots dos grups a l'estudi pivotal ENGAGE (Taula 3) però a l'estudi pivotal ENSURE va ser un 2% més elevada al grup tractat amb corifol·litropina alfa comparat amb el grup tractat amb FSHr. L'inici precoç de la síndrome d'hiperestimulació ovàrica està associat amb una resposta ovàrica excessiva i es va observar una major incidència als grups tractats amb corifol·litropina alfa comparat amb el grup tractat amb FSHr als dos estudis pivotals (Taula 3). La incidència de la síndrome d'hiperestimulació ovàrica d'inici tardana^a va ser comparable entre grups a tots dos estudis pivotals.

Taula 3. Resultats de la incidència de la síndrome d'hiperestimulació ovàrica als estudis ENGAGE i ENSURE

Tractament	Corifol·litropina alfa	FSHr
ENGAGE		
Síndrome d'hiperestimulació ovàrica (total)	7%	6,3%
Síndrome d'hiperestimulació ovàrica precoç	5,2%	4%
ENSURE		
Síndrome d'hiperestimulació ovàrica (total)	6,7%	4,7%
Síndrome d'hiperestimulació ovàrica precoç	3%	1,6%

La síndrome d'hiperestimulació ovàrica va ser descrita més freqüentment com a EAG en el grup tractat amb corifol·litropina alfa comparat amb FSHr a l'estudi ENGAGE (1,9% vs. 1,2%, respectivament) i a l'estudi ENSURE (3,0% vs. 1,6%, respectivament). També es va observar que a l'estudi ENGAGE, la síndrome d'hiperestimulació ovàrica va ser motiu de

^a Síndrome d'hiperestimulació ovàrica d'inici primerenc està associada a una excessiva resposta ovàrica a l'estimulació gonadotrofica. L'inici tardà de la síndrome d'hiperestimulació ovàrica està relacionat amb la producció endògena de l'hCG derivat de l'implantat d'embaràs.

discontinuació del tractament amb major freqüència en el grup amb corifol-litropina alfa comparat amb FSHr (1,6% vs. 0,1%, respectivament).

Eficiència

No s'han identificat avaluacions econòmiques originals de la corifol-litropina alfa.

Impacte pressupostari

Per tal d'estimar els costos directes dels dos tractaments s'han realitzat dos escenaris diferents tenint en compte els preu de facturació al CatSalut (Taula 4) de la corifol-litropina alfa i FSHr a les dosis utilitzades durant els dos estudis pivotals i la mitjana de dies d'estimulació necessaris durant els dos estudis (la mitjana de dies d'estimulació a l'estudi ENGAGE va ser de vuit dies i a l'estudi ENSURE en va ser de nou). Tots dos escenaris s'han fet des de la perspectiva de l'assegurador (CatSalut).

Taula 4. Preu facturació al CatSalut de la corifol-litropina alfa i FSHr

Codi	Principi actiu	Presentació farmacèutica	Preu unitari
665772	Corifol-litropina alfa	Elonva 100µg 1 Xeringa Solució Injectable	510,26 €
665773	Corifol-litropina alfa	Elonva 150µg 1 Xeringa Solució Injectable	510,26 €
661951	FSHr	Puregon 200 UI/0,5 ml Solució Injectable	58,33 €

En el primer escenari s'ha tingut en compte:

- Els set primers dies d'estimulació sense incloure la resta de dies d'estimulació fins la maduració final d'òcits amb hCG (uns dos dies addicionals), ja que es considera que és similar a tots dos grups.
- El preu unitari per injectable (en el cas de l'FSHr), ja que es considera que la dispensació serà per a tots dos tractaments a l'hospital.

En el primer escenari s'ha estimat que la diferència del cost amb el tractament de corifol-litropina alfa envers el tractament amb FSHr és de 101,95 € favorable al tractament amb FSHr a dosis de 150 µg i 200 UI de corifol-litropina alfa i FSHr, respectivament (Taula 5).

Taula 5. Cost del tractament amb corifol-litropina alfa i FSHr en HOC per FIV/ICSI en considerar dispensació ambulatoria de tots dos fàrmacs.

Pauta	Preu	Diferència de cost
Dones >60 kg i ≤90 kg (ENGAGE)		
1 injecció de corifol-litropina alfa 150 µg	510,26 €	101,95 €
7 dosis FSHr 200 UI	408,31 €	

En el segon escenari s'ha considerat que:

- L'FSHr es pot adquirir a les oficines de farmàcia i, per tant, la pacient comprarà un envàs d'FSHr de 10 injectables per a tot el tractament (7 + 2 dies estimulació) amb FSHr

- Les dones tractades amb corifol·litropina alfa necessitaran unes dues dosis unitàries d'FSHr i una dosi de corifol·litropina alfa.

En el segon escenari s'ha observat una diferència de 510,26 € entre el cost amb el tractament de corifol·litropina alfa 150 µg i el cost amb el tractament amb FSHr 200 UI (Taula 6).

Aquest augment de preu dona, bàsicament perquè actualment no es comercialitza cap envàs de fol·litropina alfa (FSHr) amb un injectable (només està comercialitzat el Puregon 200 UI amb 10 injectables).

Taula 6. Cost del tractament amb corifol·litropina alfa i FSHr en HOC per FIV/ICSI, en considerar l'adquisició de l' FSHr a l' OF

Pauta	Preu	Diferència de cost
Dones >60 kg i ≤90 kg (ENGAGE)		
1 injecció Corifol·litropina alfa 150 µg		
+	510,26 € + 660,46 € - 2,64 € ^b = 1.168,08	
2 injeccions FSHr 200 UI ^a		510,26 €
10 dosis FSHr 200 UI	660,46 € - 2,64 € = 657,82 €	

a Actualment només està comercialitzat el Puregon 200 UI amb 10 injectables (FSHr)

b Per a la pacient amb nivell de cobertura general pagarà un 10% del preu amb un màxim de 2,64 €

En tots dos escenaris, el tractament amb corifol·litropina alfa s'ha d'administrar a l'hospital i els costos directes no mèdics (cost de la visita) augmentarien el cost del tractament comparat amb l'FSHr.

No s'ha tingut en compte la pauta de corifol·litropina alfa per a dones <60 kg, ja que es considera un tractament per a un nombre més limitat de pacients i actualment només està comercialitzat el Puregon 200 UI amb 10 injectables i no a dosis de 150 UI.

DISCUSSIÓ

La corifol·litropina alfa està indicada per a l'HOC en combinació amb un antagonista de la GnRH per al desenvolupament de múltiples fol·licles en dones que participen en un programa de tècniques d'RHA. L'eficàcia i seguretat de la corifol·litropina alfa, Elonva®, ha estat avaluada en dos assaigs clínics aleatoritzats de fase III, doble cegament i multicèntrics comparada amb el tractament amb FSHr considerats de bona qualitat.

No obstant això, les característiques de la majoria de les pacients incloses als dos estudis pivotals limiten la seva validesa externa. Les pacients incloses en l'estudi corresponen a una població molt seleccionada atès que no tenien antecedents de baixa resposta ovàrica ni de la síndrome d'hiperestimulació ovàrica o d'ovari poliquístic. La mitjana de l'edat de les dones incloses en l'estudi se situa entre els 30-31 anys. Cal destacar que la població avaluada durant els dos estudis pivotals probablement no és representativa de la població que se sotmet a aquests tractaments a Catalunya ja que segons l'informe del registre FIV-CAT al 2008 a Catalunya el 61,5% de dones tractades amb FIV, ICSI o FIV-ICSI tenien uns 35-44 anys¹.

Pel que fa als resultats d'eficàcia, a l'estudi ENGAGE es va demostrar la no inferioritat de la corifol·litropina alfa envers l'FSHr quant a percentatge d'embaràs en curs i l'equivalència quant al nombre d'oòcits recuperats en dones >60 kg i ≤90 kg de pes. A l'estudi ENSURE, en dones <60 kg de pes, es va demostrar l'equivalència de la corifol·litropina alfa amb FSHr quant al nombre d'oòcits recuperats però no quant al percentatge d'embaràs en curs. Tot i que l'estudi no tenia suficient poder estadístic per establir diferències en la variable percentatge d'embaràs en curs, la diferència observada a favor del tractament amb FSHr es considera substancial. Tot i així, a l'informe de l'EMA es comenta que tenint en compte els resultats de l'estudi ENGAGE, amb una major grandària de la mostra, la diferència observada en la taxa d'embaràs a l'estudi ENSURE pot ser per causa de l'atzar⁶.

Les variables principals de l'estudi ENGAGE van ser recomanades pel comitè científic de l'FDA i l'EMA⁶. No obstant això, el nombre d'oòcits es considera una variable subrogada. A més, tot i que el percentatge d'embaràs en curs es considera una variable final, la taxa de naixements vius seria una variable final clínicament més rellevant, tant per al clínic com per a la pacient i, per tant, més adequada per mesurar l'eficàcia dels fàrmacs en tècniques d'RHA.

A tots dos estudis, no es van observar diferències clínicament rellevants entre els dos grups de tractament en altres variables mesurades com: el nombre d'oòcits en metafase II, la taxa de fertilització, el nombre mitjà d'embrions de bona qualitat i el nombre mitjà d'embrions de bona qualitat transferits. A l'estudi ENGAGE, les variables secundàries recolzen els resultats observats en les variables principals i a l'estudi ENSURE, les variables secundàries (la taxa d'implantació, la taxa d'embarassos clínics i bioquímics, les taxes vitals d'embaràs i la taxa d'avortament involuntari) estan en línia amb la diferència en la taxa d'embaràs en curs observada a favor del tractament amb FSHr⁶.

La corifol·litropina alfa va presentar un perfil de seguretat acceptable. El nombre de pacients que van experimentar almenys un EA i la incidència d'EAG va ser similar als dos estudis pivotals i comparables entre grups. Els EAG observats en més d'una pacient per grup de tractament van ser la síndrome d'hiperestimulació ovàrica, embaràs ectòpic, torsió ovàrica, avortament, ruptura d'embaràs ectòpic i avortament espontani. A l'estudi pivotal ENGAGE el risc de discontinuar el tractament amb corifol·litropina alfa a causa d' EAG va ser cinc vegades més elevat que al grup control⁷.

Pel que fa a la incidència de la síndrome d'hiperestimulació, considerada com un EAG, a l'estudi ENSURE va ser superior al grup tractat amb corifol·litropina alfa on la dosi va ser menor respecte a l'estudi ENGAGE. A més, en l'estudi ENGAGE aquesta síndrome es va relacionar amb un increment en la discontinuïtat del tractament en el grup tractat amb corifol·litropina alfa. La síndrome d'hiperestimulació ovàrica és l'EA que més preocupa a nivell clínic ja que la farmacocinètica de la corifol·litropina alfa comporta una única administració (i l'efecte es manté durant uns set dies). A la pràctica clínica s'acostuma a realitzar una valoració ecogràfica i analítica als cinc dies d'estimulació, la qual cosa permet modificar les pautes terapèutiques en funció de la resposta inicial (comunicació del clínic expert). Tot i que existeixen marcadors acceptats per preveure la resposta ovàrica, sovint és necessari realitzar modificacions terapèutiques que permetin optimitzar el cicle de FIV i aportin un temps de reacció enfront de potencials EA.

Tot i que la seguretat sembla comparable en tots dos tractaments no queda exclòs que la corifol·litropina alfa no estigui relacionada amb un risc més elevat de patir síndrome d'hiperestimulació ovàrica i, per això, el Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC) va decidir, el novembre de 2010, no incloure la corifol·litropina alfa a la llista de medicaments rescabats⁷.

Actualment, hi ha diferents fàrmacs per al tractament d'HOC en tècniques d'RHA. El tractament amb corifol·litropina alfa estimula, amb una única dosi, el creixement de diversos fol·licles durant set dies. Això pot reduir el temor i l'ansietat de les pacients durant el tractament, millorar la comoditat de la pacient i l'adherència al tractament (especialment en les donants d'òocits), comparat amb el tractament amb FSH a dosis diàries. Tot i així, aquests avantatges no han estat avaluats en aquests estudis.

No s'han trobat estudis de cost-efectivitat de la corifol·litropina alfa. S'ha estimat que la diferència del cost amb el tractament de corifol·litropina alfa envers FSHr varia entre 101,95 € i 510,26 €, favorable al tractament amb FSHr (a dosis de 150 µg i 200 UI de corifol·litropina alfa i FSHr, respectivament).

CONCLUSIONS

L'evidència disponible sobre l'eficàcia mostra la no inferioritat i equivalència de la corifol·litropina alfa comparat amb l'FSHr quant a la taxa d'òcits recuperats i l'embaràs en curs, però no es disposen de dades sobre el nombre de naixements vius, variable final més rellevant tant clínicament com per a la pacient. D'altra banda, els resultats d'aquests estudis s'han obtingut a partir de mostres de pacients molt seleccionades. Per tant, els resultats d'aquest tractament en el context de pràctica clínica poden ser diferents als obtinguts en els estudis. Així mateix, no es disposa d'evidència sobre l'avantatge potencial del tractament quant a la comoditat i l'adherència al tractament.

Tot i que la seguretat de la corifol·litropina es considera comparable a la seguretat de l'FSHr, s'ha de tenir en compte que l'estudi pivotal està dissenyat per avaluar la no inferioritat o l'equivalència i el càlcul mostral es realitza en base a les diferències en les variables d'eficàcia, però no per avaluar la seguretat. Tanmateix, les dades suggereixen que el tractament amb la corifol·litropina alfa incrementa el risc de patir la síndrome d'hiperestimulació ovàrica amb discontinuïtat del tractament. Així mateix, es desconeix la seguretat en context de pràctica clínica. Per tal de poder avaluar millor la seguretat de la corifol·litropina alfa caldria fer un seguiment de la seguretat amb més pacients a la pràctica clínica i definir la indicació del tractament.

Els resultats d'aquests assaigs clínics no demostren avantatges substancials de la corifol·litropina alfa respecte al tractament de referència. Tanmateix, des de la perspectiva de la cartera de serveis pública, la incertesa quant a la seguretat i el cost superior condicionen els seus potencials avantatges per plantejar la seva utilització durant els set primers dies d'HOC en substitució de l'FSHr.

Ficha técnica Elonva®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Elonva 100 microgramos solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 100 microgramos de corifolitropina alfa en 0,5 ml de solución inyectable.

Corifolitropina alfa es una glicoproteína producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología del DNA recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución acuosa transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Estimulación Ovárica Controlada en combinación con un antagonista de la GnRH para el desarrollo de folículos múltiples en mujeres que participan en un programa de Técnicas de Reproducción Asistida.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Elonva debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

En mujeres con peso corporal ≤ 60 kilogramos debe administrarse una dosis única de 100 microgramos.

En mujeres con peso corporal > 60 kilogramos debe administrarse una dosis única de 150 microgramos.

Día 1 de estimulación:

Elonva debe administrarse en inyección subcutánea única, preferiblemente en la pared abdominal, durante la fase folicular inicial del ciclo menstrual.

Las dosis recomendadas de Elonva solamente se han establecido en un régimen de tratamiento con un antagonista de la GnRH (ver también las secciones 4.1 y 4.4).

Día 5 ó 6 de estimulación:

El tratamiento con el antagonista de la Hormona Liberadora de las Gonadotropinas (GnRH) se debe iniciar el día 5 ó 6º de estimulación dependiendo de la respuesta ovárica, es decir, del número y tamaño de los folículos en crecimiento y/o de la cantidad de estradiol circulante. El antagonista de la GnRH se usa para evitar la aparición de incrementos prematuros de hormona luteinizante (LH).

Día 8 de la estimulación:

Siete días después de la inyección de Elonva, se puede continuar el tratamiento con inyecciones diarias de Hormona Estimulante del Folículo (recombinante) (FSH(rec)) hasta que se alcancen los criterios para desencadenar la maduración final de los ovocitos (3 folículos ≥ 17 mm). La dosis diaria de FSH(rec) puede depender de la respuesta ovárica. En mujeres con respuesta normal se aconseja una dosis diaria de 150 UI de FSH(rec). Dependiendo de la respuesta ovárica puede omitirse la administración de la dosis de FSH(rec) el día de la administración de la Gonadotropina Coriónica Humana (hCG). Generalmente, de promedio, se logra un desarrollo folicular adecuado el noveno día de tratamiento (en un rango de 6 a 18 días).

Tan pronto como se observe la existencia de tres folículos ≥ 17 mm, se administrará el mismo día o el día siguiente, una única inyección de 5.000 hasta 10.000 UI de hCG para inducir la maduración final de los ovocitos. En caso de una excesiva respuesta ovárica, vea las recomendaciones incluidas en la sección 4.4, con objeto de minimizar el riesgo de desarrollar Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO).

Poblaciones especiales

Alteración renal: No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Como la excreción de la corifolitropina alfa puede verse afectada en pacientes con insuficiencia renal, no se recomienda el uso de Elonva en mujeres con esta patología (ver secciones 4.4 y 5.2).

Alteración hepática: Aunque no hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática, es poco probable que la insuficiencia hepática afecte a la excreción de la corifolitropina alfa (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de Elonva en la población pediátrica no es pertinente para las indicaciones aprobadas.

Forma de administración

La inyección subcutánea de Elonva puede ser administrada por la propia mujer o por su pareja siempre que sigan las instrucciones de su médico. La autoadministración de Elonva sólo debe ser realizada por mujeres muy motivadas, adecuadamente entrenadas y con acceso a consejo médico.

4.3 Contraindicaciones

- ☐ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- ☐ Tumores ováricos, de la mama, útero, hipófisis o hipotálamo.
- ☐ Hemorragia vaginal anormal (no menstrual) sin causa conocida/diagnosticada.
- ☐ Insuficiencia ovárica primaria.
- ☐ Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios.
- ☐ Historia de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO).
- ☐ Ciclo previo de Estimulación Ovárica Controlada con resultado de más de 30 folículos ≥ 11 mm medidos por ecografía.
- ☐ Un recuento basal de folículos antrales > 20 .
- ☐ Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.
- ☐ Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- ☐ Antes de comenzar el tratamiento debe valorarse adecuadamente la infertilidad de la pareja y evaluarse las potenciales contraindicaciones de un embarazo. En particular, debe evaluarse si la mujer padece hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos, proporcionándole un tratamiento específico adecuado.
- ☐ Elonva se administra solamente como inyección subcutánea única. No se deben administrar inyecciones adicionales de Elonva dentro del mismo ciclo de tratamiento.
- ☐ Durante los primeros siete días después de la administración de Elonva, no se debe administrar FSH(rec) (ver también sección 4.2).
- ☐ En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave la excreción de corifolitropina alfa puede estar afectada (ver secciones 4.2 y 5.2). Por lo tanto, no se recomienda el uso de Elonva en estas mujeres.
- ☐ Los datos sobre el uso de Elonva en combinación con un agonista de la GnRH son limitados. Los resultados de un pequeño estudio no controlado sugieren una respuesta ovárica superior que en combinación con un antagonista de la GnRH. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Elonva en combinación con un agonista de la GnRH (ver también sección 4.2).
- ☐ Elonva no se ha estudiado en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP). No se recomienda el uso de Elonva en estas mujeres.
- ☐ Se demostró que la respuesta ovárica era superior después del tratamiento con Elonva que después del tratamiento con FSH(rec) diaria. Por lo tanto, las mujeres con factores de riesgo conocidos para una respuesta ovárica alta pueden ser especialmente más propensas al desarrollo del SHO durante o después del tratamiento con Elonva. En mujeres que hayan sido sometidas a su primer ciclo de estimulación ovárica, cuyos factores de riesgo se conocen sólo de forma parcial, se recomienda una supervisión cuidadosa en cuanto a una posible hiperrespuesta ovárica.
- ☐ Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO):
El SHO es una condición clínica distinta al aumento del tamaño de los ovarios sin complicaciones. Los signos y síntomas clínicos del SHO leve y moderado son dolor abdominal, náuseas, diarrea, aumento de leve a moderado del tamaño de los ovarios y quistes ováricos. El SHO grave puede suponer una amenaza para la vida. Los signos y síntomas clínicos del SHO grave son quistes ováricos grandes (tendientes a la ruptura), dolor abdominal agudo, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, disnea, oliguria, alteraciones hematológicas y aumento de peso. En casos raros, puede producirse tromboembolismo venoso o arterial junto con el SHO.
Los signos y síntomas del SHO se estimulan por la administración de Gonadotropina Coriónica humana (hCG) y por el embarazo (hCG endógena). El SHO incipiente generalmente se produce dentro de los 10 días después de la administración de hCG y puede estar asociado con una respuesta ovárica excesiva a la estimulación de gonadotropina. Normalmente, el SHO incipiente se resuelve espontáneamente con la aparición de la menstruación. El SHO tardío se produce más de 10 días después de la administración de hCG, como consecuencia del embarazo (múltiple). Debido al riesgo de desarrollar SHO, se debe controlar a las pacientes durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

Para minimizar el riesgo de SHO, se deben realizar evaluaciones ecográficas del desarrollo folicular y/o determinación de los niveles de estradiol séricos antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el tratamiento. En las TRA se produce un aumento del riesgo de SHO con 18 o más folículos de un diámetro de 11 mm o más. Cuando haya 30 o más folículos en total se aconseja interrumpir la administración de hCG.

En función de la respuesta ovárica, se pueden aplicar las siguientes medidas para evitar el SHO:

- interrumpir la estimulación posterior con una gonadotropina durante un máximo de 3 días (coasting);
- retrasar el desencadenamiento de la maduración final de los ovocitos con la administración de hCG hasta que los niveles de estradiol se estabilicen o disminuyan;
- administrar una dosis inferior a 10.000 UI de hCG para desencadenar la maduración final de los ovocitos, por ejemplo 5.000 UI de hCG o 250 microgramos de hCG-rec (que es equivalente a aproximadamente 6.500 UI);
- crioconservar todos los embriones para posteriores transferencias;
- interrumpir la hCG y cancelar el ciclo de tratamiento.

Para facilitar la fase lútea, se debe evitar la administración de hCG.

El cumplimiento terapéutico de la dosis recomendada de Elonva y del régimen de tratamiento y un cuidadoso seguimiento de la respuesta ovárica son importantes para minimizar el riesgo de SHO.

□ Se han notificado embarazos y nacimientos múltiples con todos los tratamientos con gonadotropina. Se debe advertir a la mujer y a su pareja de los posibles riesgos para la madre (complicaciones en el embarazo y en el parto) y para el recién nacido (bajo peso al nacer) antes de iniciar el tratamiento. En las mujeres que se someten a TRA el riesgo de embarazo múltiple está principalmente relacionado con el número de embriones transferidos.

□ Como las mujeres infértiles que se someten a TRA, y especialmente a fecundación in vitro (FIV), presentan con frecuencia anomalías tubáricas, puede aumentar la incidencia de embarazos ectópicos. Es importante confirmar cuanto antes mediante ecografía que el embarazo sea intrauterino, y descartar la posibilidad de embarazo extrauterino.

□ La incidencia de malformaciones congénitas tras la aplicación de TRA puede ser algo más elevada que tras la concepción espontánea. Esto puede ser debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo edad de la madre, características del semen) y la mayor incidencia de embarazos múltiples.

□ Se han citado neoplasias de ovario y otras neoplasias del sistema reproductor, benignas y malignas, en mujeres que se han sometido a múltiples tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

□ En mujeres con factores de riesgo de trombosis generalmente reconocidos, como antecedentes personales o familiares, obesidad grave (Índice de Masa Corporal > 30 kg/m²) o trombofilia, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más este riesgo. En estas mujeres se sopesarán los beneficios de la administración de gonadotropinas frente a los riesgos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el embarazo por sí solo también conlleva un aumento del riesgo de trombosis.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Elonva y otros medicamentos. Como corifolitropina alfa no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450, no se esperan interacciones metabólicas con otros medicamentos.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se han citado riesgos teratogénicos tras la estimulación ovárica controlada, en la práctica clínica con gonadotropinas. En caso de exposición involuntaria a Elonva durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para excluir consecuencias adversas en el embarazo. En los estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver los datos preclínicos sobre seguridad en la sección 5.3). No está indicado el uso de Elonva durante el embarazo.

Lactancia

No está indicado el uso de Elonva durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Elonva puede producir mareo. Se debe advertir a las mujeres que si se sienten mareadas no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con Elonva en ensayos clínicos son SHO (5,2%, ver también sección 4.4), dolor pélvico (4,1%) y molestias pélvicas (5,5%), cefalea (3,2%), náuseas (1,7%), fatiga (1,4%) y molestias en las mamas (como dolor a la palpación) (1,2%).

La siguiente tabla muestra las principales reacciones adversas en mujeres tratadas con Elonva en ensayos clínicos según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia; frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
	Poco frecuentes	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, estreñimiento y distensión abdominal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	SHO, dolor y molestias pélvicos, molestias en las mamas
	Poco frecuentes	Torsión ovárica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga

Además se han notificado embarazo ectópico, pérdida del feto y gestación múltiple. Se considera que estas reacciones están relacionadas con el procedimiento de TRA o con el embarazo posterior.

4.9 Sobredosis

Es probable que más de una inyección de Elonva dentro de un ciclo de tratamiento o una dosis demasiado alta de Elonva y/o FSH(rec) aumenten el riesgo de SHO. Ver sección 4.4 para consultar las medidas de prevención y tratamiento del SHO.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas código ATC: G03GA09

Corifolitropina alfa se ha diseñado como un estimulante folicular sostenido con el mismo perfil farmacodinámico que FSH(rec), pero con una duración de la actividad FSH sustancialmente prolongada. Por su capacidad para iniciar y mantener el crecimiento folicular múltiple durante una semana entera, una única inyección subcutánea de la dosis recomendada de Elonva puede sustituir las siete primeras inyecciones de cualquier preparación de FSH(rec) diaria en un ciclo de tratamiento de Estimulación Ovárica Controlada. Se consiguió una larga duración de la actividad FSH añadiendo el péptido carboxi-terminal de la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (hCG) a la cadena β de la FSH Humana. Corifolitropina alfa no presenta ninguna actividad LH/hCG intrínseca.

Información sobre los ensayos clínicos

En dos ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, el tratamiento con una única inyección subcutánea de Elonva, 100 microgramos (ensayo A) o 150 microgramos (ensayo B), durante los primeros siete días de Estimulación Ovárica Controlada provocó un número significativamente superior de ovocitos recuperados en comparación con el tratamiento con una dosis diaria de 150 ó 200 UI de FSH(rec), respectivamente. No obstante la diferencia estaba dentro de los márgenes de equivalencia predefinidos.

Variable principal de eficacia	Ensayo A Peso corporal ≤ 60 kg		Ensayo B Peso corporal > 60 kg	
	100 microgramos Elonva (N=268)	150 UI FSH(rec) (N=128)	150 microgramos Elonva (N=756)	200 UI FSH(rec) (N=750)
Media del número de ovocitos recuperados	13,3	10,6	13,7	12,5
Diferencia [IC 95%]	2,5 [1,2; 3,9]		1,2 [0,5; 1,9]	

En el ensayo con 150 microgramos (ensayo B) también se estudió el embarazo como parámetro principal de eficacia para Elonva en comparación directa con FSH(rec), y se demostraron tasas de éxito similares.

Variable principal de eficacia	Ensayo B Peso corporal > 60 kg	
	150 microgramos Elonva (N=756)	200 UI FSH(rec) (N=750)
Tasa de embarazos en curso (%)	38,9	38,1
Diferencia [IC 95%]	0,9 [-3,9; 5,7]	

Con la excepción de una incidencia ligeramente superior de SHO (no significativa), el perfil de seguridad de una inyección única de Elonva fue comparable a las inyecciones diarias de FSH(rec) (ver también sección 4.8).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Elonva en uno o más grupos de la población pediátrica en hipogonadismo hipogonadotrófico. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Corifolitropina alfa presenta una semivida de eliminación de 69 horas (59-79 horas¹). Tras la administración de las dosis recomendadas, las concentraciones séricas de corifolitropina alfa son suficientes para mantener el crecimiento folicular múltiple durante una semana entera. Esto justifica la sustitución de las primeras siete inyecciones diarias de FSH(rec) por una única inyección subcutánea 1 Intervalo previsto para el 90 % de sujetos.

de Elonva en Estimulación Ovárica Controlada para el desarrollo de folículos múltiples y embarazo en un programa de TRA (ver sección 4.2).

Tras una única inyección subcutánea de Elonva, las concentraciones séricas máximas de corifolitropina alfa se alcanzan después de 44 horas (34-57 horas¹). La biodisponibilidad absoluta es del 58% (48-70%¹). El volumen de distribución y el aclaramiento en el estado de equilibrio son de 9,2 l (6,5 -13,1 l) y 0,13 l/h (0,10 -0,18 l/h¹), respectivamente. Las propiedades farmacocinéticas de corifolitropina alfa son independientes de la dosis administrada en un rango amplio (7,5-240 microgramos).

El peso corporal es un factor determinante de la exposición a corifolitropina alfa. En ensayos clínicos, las concentraciones séricas de corifolitropina alfa fueron similares tras la administración de 100 microgramos de corifolitropina alfa a mujeres con un peso corporal ≤ 60 kilogramos y de 150 microgramos de corifolitropina alfa a mujeres con un peso corporal > 60 kilogramos. La distribución, metabolismo y eliminación de corifolitropina alfa son muy similares a los de otras gonadotropinas, tales como FSH, hCG y LH. Tras la absorción en la sangre, corifolitropina alfa se distribuye principalmente a los ovarios y riñones. La eliminación de corifolitropina alfa se produce principalmente a través de los riñones y puede estar alterada en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 4.4). El metabolismo hepático contribuye en menor medida a la eliminación de corifolitropina alfa. Aunque no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática, no es probable que la insuficiencia hepática afecte al perfil farmacocinético de corifolitropina alfa.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis única y a dosis repetidas y de farmacología de seguridad.

Los estudios de toxicología reproductiva en la rata y el conejo indicaron que corifolitropina alfa no afecta a la fertilidad. La administración de corifolitropina alfa a ratas y conejos, antes e inmediatamente después del apareamiento, y durante el comienzo del embarazo, provocó embriotoxicidad. En conejos, cuando se administra antes del apareamiento, se ha observado teratogenicidad. Tanto la embriotoxicidad como la teratogenicidad se consideran una consecuencia del estado de superovulación del animal que no es capaz de tolerar un número de embriones por encima del límite fisiológico. La importancia de estos resultados sobre el uso clínico de Elonva es limitada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato de sodio

Sacarosa

Polisorbato 20

Metionina

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Para su comodidad, se permite al paciente conservar el medicamento a una temperatura igual o inferior a 25°C durante un periodo no superior a 1 mes.

No congelar.

Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Elonva se presenta en jeringas precargadas con cierre en rosca de ajuste hermético de 1 ml (vidrio hidrolítico tipo I), cerradas con un émbolo de elastómero de bromobutilo y una cápsula de cierre. La jeringa está equipada con un sistema de seguridad automático para evitar pinchazos con la aguja después de su uso y está acondicionada con una aguja para inyección estéril. Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml de solución inyectable.

Elonva está disponible en envases con 1 jeringa precargada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No usar Elonva si la solución no es transparente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

N.V. Organon

Kloosterstraat 6

5349 AB Oss

Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/609/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

25 de enero de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Elonva 150 microgramos solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 150 microgramos de corifolitropina alfa en 0,5 ml de solución inyectable.

Corifolitropina alfa es una glicoproteína producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología del DNA recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución acuosa transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Estimulación Ovárica Controlada en combinación con un antagonista de la GnRH para el desarrollo de folículos múltiples en mujeres que participan en un programa de Técnicas de Reproducción Asistida.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Elonva debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

En mujeres con peso corporal \leq 60 kilogramos debe administrarse una dosis única de 100 microgramos.

En mujeres con peso corporal $>$ 60 kilogramos debe administrarse una dosis única de 150 microgramos.

Día 1 de estimulación:

Elonva debe administrarse en inyección subcutánea única, preferiblemente en la pared abdominal, durante la fase folicular inicial del ciclo menstrual.

Las dosis recomendadas de Elonva solamente se han establecido en un régimen de tratamiento con un antagonista de la GnRH (ver también las secciones 4.1 y 4.4).

Día 5 ó 6 de estimulación:

El tratamiento con el antagonista de la Hormona Liberadora de las Gonadotropinas (GnRH) se debe iniciar el día 5 ó 6º de estimulación dependiendo de la respuesta ovárica, es decir, del número y tamaño de los folículos en crecimiento y/o de la cantidad de estradiol circulante. El antagonista de la GnRH se usa para evitar la aparición de incrementos prematuros de hormona luteinizante (LH).

Día 8 de la estimulación:

Siete días después de la inyección de Elonva, se puede continuar el tratamiento con inyecciones diarias

de Hormona Estimulante del Folículo (recombinante) (FSH(rec)) hasta que se alcancen los criterios para desencadenar la maduración final de los ovocitos (3 folículos \geq 17 mm). La dosis diaria de FSH(rec) puede depender de la respuesta ovárica. En mujeres con respuesta normal se aconseja una dosis diaria de 150 UI de FSH(rec). Dependiendo de la respuesta ovárica puede omitirse la administración de la dosis de FSH(rec) el día de la administración de la Gonadotropina Coriónica Humana (hCG). Generalmente, de promedio, se logra un desarrollo folicular adecuado el noveno día de tratamiento (en un rango de 6 a 18 días).

Tan pronto como se observe la existencia de tres folículos \geq 17 mm, se administrará el mismo día o el día siguiente, una única inyección de 5.000 hasta 10.000 UI de hCG para inducir la maduración final de los ovocitos. En caso de una excesiva respuesta ovárica, vea las recomendaciones incluidas en la sección 4.4, con objeto de minimizar el riesgo de desarrollar Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO).

Poblaciones especiales

Alteración renal: No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Como la excreción de la corifolitropina alfa puede verse afectada en pacientes con insuficiencia renal, no se recomienda el uso de Elonva en mujeres con esta patología (ver secciones 4.4 y 5.2).

Alteración hepática: Aunque no hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática, es poco probable que la insuficiencia hepática afecte a la excreción de la corifolitropina alfa (ver sección 5.2)

Población pediátrica

El uso de Elonva en la población pediátrica no es pertinente para las indicaciones aprobadas.

Forma de administración

La inyección subcutánea de Elonva puede ser administrada por la propia mujer o por su pareja siempre que sigan las instrucciones de su médico. La autoadministración de Elonva sólo debe ser realizada por mujeres muy motivadas, adecuadamente entrenadas y con acceso a consejo médico.

4.3 Contraindicaciones

- ☐ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- ☐ Tumores ováricos, de la mama, útero, hipófisis o hipotálamo.
- ☐ Hemorragia vaginal anormal (no menstrual) sin causa conocida/diagnosticada.
- ☐ Insuficiencia ovárica primaria.
- ☐ Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios.
- ☐ Historia de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO).
- ☐ Ciclo previo de Estimulación Ovárica Controlada con resultado de más de 30 folículos ≥ 11 mm medidos por ecografía.
- ☐ Un recuento basal de folículos antrales > 20 .
- ☐ Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.
- ☐ Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

☐ Antes de comenzar el tratamiento debe valorarse adecuadamente la infertilidad de la pareja y evaluarse las potenciales contraindicaciones de un embarazo. En particular, debe evaluarse si la mujer padece hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos, proporcionándole un tratamiento específico adecuado.

☐ Elonva se administra solamente como inyección subcutánea única. No se deben administrar inyecciones adicionales de Elonva dentro del mismo ciclo de tratamiento.

☐ Durante los primeros siete días después de la administración de Elonva, no se debe administrar FSH(rec) (ver también sección 4.2).

☐ En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave la excreción de corifolitropina alfa puede estar afectada (ver secciones 4.2 y 5.2). Por lo tanto, no se recomienda el uso de Elonva en estas mujeres.

☐ Los datos sobre el uso de Elonva en combinación con un agonista de la GnRH son limitados. Los resultados de un pequeño estudio no controlado sugieren una respuesta ovárica superior que en combinación con un antagonista de la GnRH. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Elonva en combinación con un agonista de la GnRH (ver también sección 4.2).

☐ Elonva no se ha estudiado en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP). No se recomienda el uso de Elonva en estas mujeres.

☐ Se demostró que la respuesta ovárica era superior después del tratamiento con Elonva que después del tratamiento con FSH(rec) diaria. Por lo tanto, las mujeres con factores de riesgo conocidos para una respuesta ovárica alta pueden ser especialmente más propensas al desarrollo del SHO durante o después del tratamiento con Elonva. En mujeres que hayan sido sometidas a su primer ciclo de estimulación ovárica, cuyos factores de riesgo se conocen sólo de forma parcial, se recomienda una supervisión cuidadosa en cuanto a una posible hiperrespuesta ovárica.

☐ Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO):

El SHO es una condición clínica distinta al aumento del tamaño de los ovarios sin complicaciones. Los signos y síntomas clínicos del SHO leve y moderado son dolor abdominal, náuseas, diarrea, aumento de leve a moderado del tamaño de los ovarios y quistes ováricos. El SHO grave puede suponer una amenaza para la vida. Los signos y síntomas clínicos del SHO grave son quistes ováricos grandes (tendientes a la ruptura), dolor abdominal agudo, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, disnea, oliguria, alteraciones hematológicas y aumento de peso. En casos raros, puede producirse tromboembolismo venoso o arterial junto con el SHO.

Los signos y síntomas del SHO se estimulan por la administración de Gonadotropina Coriónica humana (hCG) y por el embarazo (hCG endógena). El SHO incipiente generalmente se produce dentro de los 10 días después de la administración de hCG y puede estar asociado con una respuesta ovárica excesiva a la estimulación de gonadotropina. Normalmente, el SHO incipiente se resuelve espontáneamente con la aparición de la menstruación. El SHO tardío se produce más de 10 días después de la administración de hCG, como consecuencia del embarazo (múltiple).

Debido al riesgo de desarrollar SHO, se debe controlar a las pacientes durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

Para minimizar el riesgo de SHO, se deben realizar evaluaciones ecográficas del desarrollo folicular y/o determinación de los niveles de estradiol séricos antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el tratamiento. En las TRA se produce un aumento del riesgo de SHO con 18 o más folículos de un diámetro de 11 mm o más. Cuando haya 30 o más folículos en total se aconseja interrumpir la administración de hCG.

En función de la respuesta ovárica, se pueden aplicar las siguientes medidas para evitar el SHO:

- interrumpir la estimulación posterior con una gonadotropina durante un máximo de 3 días (coasting);

- retrasar el desencadenamiento de la maduración final de los ovocitos con la administración de hCG hasta que los niveles de estradiol se estabilicen o disminuyan;
- administrar una dosis inferior a 10.000 UI de hCG para desencadenar la maduración final de los ovocitos, por ejemplo 5.000 UI de hCG o 250 microgramos de hCG-rec (que es equivalente a aproximadamente 6.500 UI);
- crioconservar todos los embriones para posteriores transferencias;
- interrumpir la hCG y cancelar el ciclo de tratamiento.

Para facilitar la fase lútea, se debe evitar la administración de hCG.

El cumplimiento terapéutico de la dosis recomendada de Elonva y del régimen de tratamiento y un cuidadoso seguimiento de la respuesta ovárica son importantes para minimizar el riesgo de SHO.

□ Se han notificado embarazos y nacimientos múltiples con todos los tratamientos con gonadotropina. Se debe advertir a la mujer y a su pareja de los posibles riesgos para la madre (complicaciones en el embarazo y en el parto) y para el recién nacido (bajo peso al nacer) antes de iniciar el tratamiento. En las mujeres que se someten a TRA el riesgo de embarazo múltiple está principalmente relacionado con el número de embriones transferidos.

□ Como las mujeres infértiles que se someten a TRA, y especialmente a fecundación in vitro (FIV), presentan con frecuencia anomalías tubáricas, puede aumentar la incidencia de embarazos ectópicos. Es importante confirmar cuanto antes mediante ecografía que el embarazo sea intrauterino, y descartar la posibilidad de embarazo extrauterino.

□ La incidencia de malformaciones congénitas tras la aplicación de TRA puede ser algo más elevada que tras la concepción espontánea. Esto puede ser debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo edad de la madre, características del semen) y la mayor incidencia de embarazos múltiples.

□ Se han citado neoplasias de ovario y otras neoplasias del sistema reproductor, benignas y malignas, en mujeres que se han sometido a múltiples tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

□ En mujeres con factores de riesgo de trombosis generalmente reconocidos, como antecedentes personales o familiares, obesidad grave (Índice de Masa Corporal > 30 kg/m²) o trombofilia, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más este riesgo. En estas mujeres se sopesarán los beneficios de la administración de gonadotropinas frente a los riesgos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el embarazo por sí solo también conlleva un aumento del riesgo de trombosis.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Elonva y otros medicamentos. Como corifolitropina alfa no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450, no se esperan interacciones metabólicas con otros medicamentos.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se han citado riesgos teratogénicos tras la estimulación ovárica controlada, en la práctica clínica con gonadotropinas. En caso de exposición involuntaria a Elonva durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para excluir consecuencias adversas en el embarazo. En los estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver los datos preclínicos sobre seguridad en la sección 5.3). No está indicado el uso de Elonva durante el embarazo.

Lactancia

No está indicado el uso de Elonva durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Elonva puede producir mareo. Se debe advertir a las mujeres que si se sienten mareadas no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con Elonva en ensayos clínicos son SHO (5,2%, ver también sección 4.4), dolor pélvico (4,1%) y molestias pélvicas (5,5%), cefalea (3,2%), náuseas (1,7%), fatiga (1,4%) y molestias en las mamas (como dolor a la palpación) (1,2%).

La siguiente tabla muestra las principales reacciones adversas en mujeres tratadas con Elonva en ensayos clínicos según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia; frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Naúseas
	Poco frecuentes	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, estreñimiento y distensión abdominal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	SHO, dolor y molestias pélvicos, molestias en las mamas
	Poco frecuentes	Torsión ovárica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga

Además se han notificado embarazo ectópico, pérdida del feto y gestación múltiple. Se considera que estas reacciones están relacionadas con el procedimiento de TRA o con el embarazo posterior.

4.9 Sobredosis

Es probable que más de una inyección de Elonva dentro de un ciclo de tratamiento o una dosis demasiado alta de Elonva y/o FSH(rec) aumenten el riesgo de SHO. Ver sección 4.4 para consultar las medidas de prevención y tratamiento del SHO.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas, código ATC: G03GA09

Corifolitropina alfa se ha diseñado como un estimulante folicular sostenido con el mismo perfil farmacodinámico que FSH(rec), pero con una duración de la actividad FSH sustancialmente prolongada. Por su capacidad para iniciar y mantener el crecimiento folicular múltiple durante una semana entera, una única inyección subcutánea de la dosis recomendada de Elonva puede sustituir las siete primeras inyecciones de cualquier preparación de FSH(rec) diaria en un ciclo de tratamiento de Estimulación Ovárica Controlada. Se consiguió una larga duración de la actividad FSH añadiendo el péptido carboxi-terminal de la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (hCG) a la cadena β de la FSH Humana. Corifolitropina alfa no presenta ninguna actividad LH/hCG intrínseca.

Información sobre los ensayos clínicos

En dos ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, el tratamiento con una única inyección subcutánea de Elonva, 100 microgramos (ensayo A) o 150 microgramos (ensayo B), durante los primeros siete días de Estimulación Ovárica Controlada provocó un número significativamente superior de ovocitos recuperados en comparación con el tratamiento con una dosis diaria de 150 ó 200 UI de FSH(rec), respectivamente. No obstante la diferencia estaba dentro de los márgenes de equivalencia predefinidos.

Variable principal de eficacia	Ensayo A Peso corporal \leq 60 kg		Ensayo B Peso corporal $>$ 60 kg	
	100 microgramos Elonva (N=268)	150 UI FSH(rec) (N=128)	150 microgramos Elonva (N=756)	200 UI FSH(rec) (N=750)
Media del número de ovocitos recuperados	13,3	10,6	13,7	12,5
Diferencia [IC 95%]	2,5 [1,2; 3,9]		1,2 [0,5; 1,9]	

En el ensayo con 150 microgramos (ensayo B) también se estudió el embarazo como parámetro principal de eficacia para Elonva en comparación directa con FSH(rec), y se demostraron tasas de éxito similares.

Variable principal de eficacia	Ensayo B Peso corporal > 60 kg	
	150 microgramos Elonva (N=756)	200 UI FSH(rec) (N=750)
Tasa de embarazos en curso (%)	38,9	38,1
Diferencia [IC 95%]	0,9 [-3,9; 5,7]	

Con la excepción de una incidencia ligeramente superior de SHO (no significativa), el perfil de seguridad de una inyección única de Elonva fue comparable a las inyecciones diarias de FSH(rec) (ver también sección 4.8).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Elonva en uno o más grupos de la población pediátrica en hipogonadismo hipogonadotrófico. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Corifolitropina alfa presenta una semivida de eliminación de 69 horas (59-79 horas¹). Tras la administración de las dosis recomendadas, las concentraciones séricas de corifolitropina alfa son suficientes para mantener el crecimiento folicular múltiple durante una semana entera. Esto justifica la sustitución de las primeras siete inyecciones diarias de FSH(rec) por una única inyección subcutánea 1 Intervalo previsto para el 90 % de sujetos de Elonva en Estimulación Ovárica Controlada para el desarrollo de folículos múltiples y embarazo en un programa de TRA (ver sección 4.2).

Tras una única inyección subcutánea de Elonva, las concentraciones séricas máximas de corifolitropina alfa se alcanzan después de 44 horas (34-57 horas¹). La biodisponibilidad absoluta es del 58% (48-70%¹). El volumen de distribución y el aclaramiento en el estado de equilibrio son de 9,2 l (6,5 -13,1 l) y 0,13 l/h (0,10 -0,18 l/h¹), respectivamente. Las propiedades farmacocinéticas de corifolitropina alfa son independientes de la dosis administrada en un rango amplio (7,5-240 microgramos).

El peso corporal es un factor determinante de la exposición a corifolitropina alfa. En ensayos clínicos, las concentraciones séricas de corifolitropina alfa fueron similares tras la administración de 100 microgramos de corifolitropina alfa a mujeres con un peso corporal ≤ 60 kilogramos y de 150 microgramos de corifolitropina alfa a mujeres con un peso corporal > 60 kilogramos.

La distribución, metabolismo y eliminación de corifolitropina alfa son muy similares a los de otras gonadotropinas, tales como FSH, hCG y LH. Tras la absorción en la sangre, corifolitropina alfa se distribuye principalmente a los ovarios y riñones. La eliminación de corifolitropina alfa se produce principalmente a través de los riñones y puede estar alterada en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 4.4). El metabolismo hepático contribuye en menor medida a la eliminación de corifolitropina alfa. Aunque no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática, no es probable que la insuficiencia hepática afecte al perfil farmacocinético de corifolitropina alfa.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis única y a dosis repetidas y de farmacología de seguridad.

Los estudios de toxicología reproductiva en la rata y el conejo indicaron que corifolitropina alfa no afecta a la fertilidad. La administración de corifolitropina alfa a ratas y conejos, antes e inmediatamente después del apareamiento, y durante el comienzo del embarazo, provocó embriotoxicidad. En conejos, cuando se administra antes del apareamiento, se ha observado teratogenicidad. Tanto la embriotoxicidad como la teratogenicidad se consideran una consecuencia del estado de superovulación del animal que no es capaz de tolerar un número de embriones por encima del límite fisiológico. La importancia de estos resultados sobre el uso clínico de Elonva es limitada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato de sodio

Sacarosa

Polisorbato 20

Metionina

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Para su comodidad, se permite al paciente conservar el medicamento a una temperatura igual o inferior a 25°C durante un periodo no superior a 1 mes.

No congelar.

Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Elonva se presenta en jeringas precargadas con cierre en rosca de ajuste hermético de 1 ml (vidrio hidrolítico tipo I), cerradas con un émbolo de elastómero de bromobutilo y una cápsula de cierre. La jeringa está equipada con un sistema de seguridad automático para evitar pinchazos con la aguja después de su uso y está acondicionada con una aguja para inyección estéril. Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml de solución inyectable.

Elonva está disponible en envases con 1 jeringa precargada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No usar Elonva si la solución no es transparente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

N.V. Organon

Kloosterstraat 6

5349 AB Oss, Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/609/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

25 de enero de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANNEX 2. METODOLOGIA

Avaluació, eficàcia, seguretat i eficiència

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica sense restriccions temporals i fins a maig del 2011 en les bases de dades bibliogràfiques següents: MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library Plus en español, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED), Tripdatabase, ISI Web of Knowledge. S'han dissenyat estratègies de cerca específiques (vegeu més endavant).

També s'han consultat llocs web i recursos tals com: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Grupo de Evaluación de Novedades Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GENESIS), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC) d'Austràlia, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) de Nova Zelanda.

Per recuperar la literatura més rellevant s'ha utilitzat combinacions de termes que feien referència tant al fàrmac com a la patologia per a la qual està indicat. Els termes que s'han fet servir s'han tractat de recuperar en els diferents camps (títol, resum, paraules claus o descriptors), tot adaptant aquests al llenguatge, l'estructura i les possibilitats de recuperació que oferien cadascuna de les fonts d'informació. Els resultats d'aquesta cerca han interseccionat amb les anomenades estratègies preconstruïdes o "filtres metodològics" que han servit per destriar potencials estudis d'interès.

Finalment, totes les referències recuperades es van incloure en un programa gestor de referències bibliogràfiques, a partir del qual se'n van eliminar els duplicats.

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels documents identificats i s'ha creat un avís electrònic en les bases de dades bibliogràfiques en relació amb els descriptors d'interès.

S'ha contactat també amb el laboratori responsable de la comercialització del fàrmac per convidar-lo a enviar altra informació d'interès.

Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** assajos clínics de fase III, estudis experimentals, estudis d'extensió, avaluació econòmica (anàlisi cost- efectivitat, cost- benefici i cost- utilitat).

- **Tipus de participants:** dones que participen en programes de tècniques de reproducció humana assistida.
- **Tipus d'intervenció:** Corifol-litropina alfa (Elonva®).

S'han exclòs els estudis que complien algun dels criteris següents:

- **Dissenys d'estudis exclosos:** revisió sistemàtica, metanàlisi, estudi observacional, registres, sèrie de casos.

Un avaluador independent ha seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums (1) i a text complet (2).

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats.

Avaluació de la qualitat metodològica

Un avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades pel mateix grup de treball (Taula 1).

Taula 1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivells d'evidència	
1++	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix
1+	Metanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics ben realitzats amb poc risc de biaix
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos
4	Opinió d'experts

Estratègies de cerca

ESTRATÈGIA PUBMED

- [#7](#) Search #1 AND #4 [0](#)
- [#6](#) Search #1 AND #3 [0](#)
- [#5](#) Search #1 AND #2 [12](#)
- [#4](#) Search costs and cost analysis[MESH] OR cost-benefit analysis[MESH] OR cost allocation[MESH] OR cost control[MESH] OR cost of illness[MESH] OR cost savings[MESH] OR cost sharing[mesh] OR health expenditures[MESH] OR cost[ti] OR costs[ti] OR econom*[ti] OR econom*[sh] OR saving*[ti] OR fees and charges[MESH] OR reimburs*[ti] OR budget*[ti] OR expenditur*[ti] OR price[ti] or prices[ti] or pricing[ti] or pharmacoeconomic*[ti] OR finan*[ti] [373029](#)
- [#3](#) Search systematic[sb] [155180](#)
- [#2](#) Search randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial*[ti] OR outcome*[ti] OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trials as topic[mh] OR placebos[mh] OR outcome assessment[mh] OR efficacy[ti] OR effectiv*[ti] OR outcome*[ti] OR safety[ti] OR security[ti] OR follow up studies[mesh] OR multicenter study[pt] OR OR report*[ti] OR treatment outcome[MESH] OR versus[ti] OR improv*[ti] [2244666](#)
- [#1](#) Search Elonva[ti] OR FSH-CTP[ti] OR "corifollitropin alfa"[ti] OR follicle stimulating hormone, human, with HCG C-terminal peptide [Supplementary Concept] [20](#)

SCOPUS

((((TITLE(elonva OR fsh-ctp OR "corifollitropin alfa") OR KEY(elonva OR fsh-ctp OR "corifollitropin alfa")) AND (TITLE(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv* OR prospective OR safety OR security OR cohort* OR longitudinal OR prospective OR follow* OR case OR study OR retrospective OR compar* OR multicent* OR observational))) OR (((TITLE(elonva OR fsh-ctp OR "corifollitropin alfa") OR KEY(elonva OR fsh-ctp OR "corifollitropin alfa")) AND (TITLE(report* OR versus OR improv* OR registr* OR review OR metaanal* OR meta-anal*))) OR (((TITLE(elonva OR fsh-ctp OR "corifollitropin alfa") OR KEY(elonva OR fsh-ctp OR "corifollitropin alfa")) AND (TITLE(costs OR cost OR benefit* OR saving* OR expenditur* OR econom* OR fees OR reimburs* OR budget* OR price* OR pricing OR pharmacoeconomic* OR finan*))))

THE COCHRANE LIBRARY

(Elonva OR FSH-CTP OR "corifollitropin alfa"):ti or (Elonva OR FSH-CTP OR "corifollitropin alfa"):kw
Clinical Trials [14]

CENTER FOR REVIEW AND DISSEMINATIONS

Elonva OR FSH-CTP OR "corifollitropin alfa"

ABREVIACIONS

AIAQS:	Agència d'Informació Avaluació i Qualitat en Salut
EA:	efectes adversos
EAG:	efectes adversos greus
EMA:	Agència Europea del Medicament
FIV:	fecundació in vitro
FSH:	hormona fol·liculoestimulant
GnRH:	hormona alliberadora de gonadotrofina
hMG:	hormona gonadotrofina humana
HOC:	hiperestimulació ovàrica controlada
IC95%:	interval de confiança del 95%
ICSI:	microinjecció intracitoplasmàtica d'espermatozoides
IMC:	índex de massa corporal
ITT:	intenció per tractar
LH:	hormona luteïnitzant
µg:	microgram (unitat de massa equivalent a la milionèsima (10^{-6}) part d'un gram)
n.d.:	no disponible
PP:	per protocol
PVL:	preu venda laboratori
RHA:	reproducció humana assistida
s.c.:	via subcutània
SIGN:	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

BIBLIOGRAFIA

1. FIVCAT.NET. Sistema d'informació sobre reproducció humana assistida. Catalunya 2008 [monografia a Internet]. Barcelona: Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011 [citad maig 2011]. Disponible a: www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir1934/fivcat2008.pdf
2. Oliva G, Estrada MD. Tractaments d'hiperestimulació ovàrica controlada en les tècniques de reproducció humana assistida. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat social. Generalitat de Catalunya; 2002. IN10/2002.
3. Elonva. Ficha técnica o resumen de las características del producto [monografia a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2010 [citad maig 2011]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001106/WC500074786.pdf
4. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, Mannaerts BM, Ijzerman-Boon PC, Fauser BC. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. Hum Reprod. 2009;24(12):3063-72.
5. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight women. Reprod Biomed Online. 2010;21(1):66-76.
6. CHMP Assessment Report for Elonva (corifollitropin alfa) [monografia a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2009 [citad maig 2011]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001106/WC500074789.pdf
7. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [pàgina a Internet]. Canberra (Australia): Department of Health and Ageing. Australian Government; 2010 [citad maig 2011]. Disponible a: www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/health-pbs-general-listing-committee3.htm



World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu